AUS DEM KNAPPSCHAFTSKRANKENHAUS ESSEN-STEELE
VORSTAND: PROF. DR. PARRISIUS

STUDIEN ÜBER DIE BRAUCHBARKEIT DER LIQUORREAKTION VON TAKATA UND ARA (TA.R.)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT ZU TÜBINGEN

VORGELEGT VON

GUSTAV KRUMM
AUS REMSCHEID

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1930

Zum Druck genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. *Oertel*

Referent: Prof. Dr. *Parrisius*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 72, Heft 3/4.

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548026_0134

Im Jahre 1925 berichteten die beiden Japaner *Maki Takata* und *Kiyoshi Ara* auf einem Kongreß in Tokio über eine neue kolloidchemische Liquorreaktion. Die beiden Forscher selbst setzten die größten Hoffnungen auf ihre Reaktion. Sie waren der Meinung, eine den übrigen Eiweißreaktionen mindestens gleichwertige Reaktion gefunden zu haben, ja sie waren der Überzeugung, daß sie sowohl für metaluische wie meningitische Erkrankung sichere spezifische Ausschläge zeigte, mithin auch die Wa.R. überflüssig mache. Das, was als großes Plus der neuen Methode dastand, war, daß zu ihr sehr einfache, billige Reagenzien nur benötigt wurden, und daß sie technisch sehr einfach auszuführen war. Beide Punkte brachten sie in großen Vorteil vor den gebräuchlichsten Reaktionen, der Goldsol- und der Mastixreaktion, die immerhin gewisse technische Fähigkeiten voraussetzen und deren Stammlösungen, will man genaue Werte erhalten, vor jedem Versuch nachgeprüft werden müssen, dabei durchaus nicht billig sind. Was die *Takata-Ara*-Reaktion, kurz Ta.R., von vornherein über die einfachen Globulinreaktionen, die Pandy-, *Nonne-* und *Weichbrodt*sche erhob, war die Möglichkeit der Ablesung zweier getrennter Typen, des metaluischen und des meningitischen.

In Deutschland fand die Reaktion denn auch bald nach ihrer Veröffentlichung im Januar 1926 Anhänger, die ihren Wert anerkannten, wenn andererseits die Kritik nicht ausblieb. Nicht alle Untersucher fanden die guten Resultate, die die beiden Japaner als erste veröffentlicht hatten. Immerhin erwies es sich doch, daß sie unter den mannigfaltigen Eiweißreaktionen im Liquor, die zur Sicherung der Diagnose Lues cerebrospinalis und Meningitis angegeben worden sind, eine darstellte, die es verlohnte, sich näher mit ihr zu befassen. Es gilt über ihr Wesen sich klar zu werden, das in der Weise, wie die japanischen Forscher es angegeben haben, nicht von allen deutschen Nachuntersuchern

anerkannt wurde; dadurch auch ihre Fehlerquellen zu erkennen und Fehldiagnosen auszuschalten. Gleichzeitig soll über Ergebnisse mit ihr an einem Material von 150 verschiedenen Liquors berichtet werden, vor allen Dingen auch im Vergleich zu den übrigen Eiweißreaktionen und der Wa.R.

Takata und *Ara* gaben ihre Reaktion folgendermaßen an:

In ein gewöhnliches Reagensglas wird 1 ccm Liquor gegeben. Diesem setzt man einen Tropfen einer 10%igen Sodalösung zu, macht ihn so alkalisch. Dann wird das eigentliche Reagens, ein Fuchsin-Sublimatgemisch, dem Liquor zugegeben. Dieses Gemisch wird jeweilig neu hergestellt. Und zwar wird eine 0,5%ige Sublimatlösung und eine 0,02%ige Fuchsinlösung zu gleichen Teilen gemischt, und von dieser Mischung 0,3 ccm dem alkalisch gemachten Liquor zugefügt. Sowohl die Sublimatlösung als das Fuchsin — wir verwenden dazu das im Handel erhältliche Diamantfuchsin Merck — sind längere Zeit haltbar, wenn es sich auch empfehlen dürfte, diese Lösungen nicht älter als 3 Wochen werden zu lassen. Es bedeutet ja nebenbei kaum eine finanzielle Belastung, die Lösungen nach dieser Zeit wieder frisch herzustellen [1]. Das Fuchsinsublimatgemisch muß allerdings jeweilig vor der Reaktion hergestellt werden und es empfiehlt sich, nie mehr als 2 ccm auf einmal zusammen zu mischen, da nach den Erfahrungen sonst Störungen auftreten. Also *1 Tropfen 10%iger Sodalösung, 0,3 ccm Fuchsinsublimat, 1 ccm Liquor* und *1 Reagensglas* sind das ganze Rüstzeug zur Ausführung der Reaktion. Dabei muß noch bemerkt werden, daß die verwendeten Glassachen ganz sauber sein müssen, am besten verwendet man sterilisierte. Es empfiehlt sich außerdem, zur Entnahme der Reagenzien immer dieselben Pipetten zu benützen.

Was geschieht nun, wenn man in der soeben geschilderten Weise verfährt? Das rote Fuchsinsublimatgemisch wird, wenn es mit dem alkalischen Liquor zusammen kommt, lila. Im Reagensglas ist eine schön lilagefärbte Flüssigkeit, die klar ist, wenn der Liquor normal ist. Wohingegen es im luischen Liquor zu einer lila Ausflockung kommt, wobei die überstehende Flüssigkeit klar aber entfärbt ist; diese Reaktionsform bezeichnen sie als den TypusI. Beim meningitischen Liquor bleibt hingegen der Farbumschlag nach lila aus, die Flüssigkeit bleibt rosa gefärbt, zeigt vielleicht etwas Trübung; es kommt aber nicht zur Ausflockung (Typ II). Die Japaner lassen nun ihre Resultate zu verschiedenen Zeiten ab. Und zwar sofort, $^1/_4$, $^1/_2$ und 24 Stunden nachher. *Der normale Liquor bleibt unverändert klar lila. Der luische hingegen flockt lila aus, und zwar verschieden rasch und stark.* Sofortige Ausflockung wird mit + + + bezeichnet, nach $^1/_4$ Stunde erfolgende mit + +, nach $^1/_2$ Stunde erfolgende mit +, nach 24 Stunden erfolgende (+).

Der meningitische Liquor zeigt rosa Färbung und leichte Trübung. Wie beim luischen werden auch hier verschiedene Grade, je nach der Raschheit des Auftretens, unterschieden.

Mehrfache Nachuntersuchungen deutscher Ärzte hielten sich zunächst an diesem Schema. *Münzer,* der die erste deutsche Arbeit

[1] 100 ccm 0,5%iges Sublimat kostet 1.— RM.
100 ccm 0,02%iges Diamantfuchsin kostet 1.— RM.

veröffentlichte, wies darauf hin, daß bessere Resultate erzielt würden, wenn nach 5 Minuten, $^1/_2$ Stunde und 12 Stunden abgelesen würde. Er bestimmte aber schon weniger den Grad der Ausflockung nach der Zeit als nach der Menge und Beschaffenheit. So bezeichnete er beim luischen Typ einen grobflockigen lila Bodensatz mit überstehender klarer Flüssigkeit als +++. Ist der Niederschlag feinflockiger und die überstehende Flüssigkeit unter Umständen auch einmal nicht ganz klar, so wählt er die Zeichen + + bis +. Ein ganz geringer, erst nach 24 Stunden auftretender feiner Bodensatz, wobei die überstehende Flüssigkeit lila ist, entsprechend den (+) Takata Aras, wertet er nicht mehr, da er ihn auch bei normalem Liquor manchmal nach dieser Zeit fand. *Münzer* hatte hiermit, daß er beim luischen Typ mehr aus der Art der Ausflockung Resultate zog als aus dem Zeitpunkt, zu dem er ablas, recht. Denn *Takata* selbst schreibt in einem Brief an *Nicole*, der sich auch näher mit der Reaktion befaßt hat, daß er nur noch nach 24 Stunden ablese, und dann je nach dem Stärkegrad der Flocken die Vorzeichen +++, ++, + wähle. Das (+) Ergebnis wertet er auch nicht mehr. An unserem Krankenhaus war diese Art der Ablesung während der 2 Jahre, wo die Reaktion angestellt wurde, üblich, und die damit erzielten Resultate waren gut. Wir lesen nach etwa 24 Stunden ab und bestimmen dann beim luischen Typ (I) nach dem Grad und der Art der Ausflockung das Resultat, dabei bescheiden wir uns, eine grobe bis mittelflockige Fällung mit überstehender klarer Flüssigkeit als + L. (I+) zu bezeichnen. Dem ganz feinen geringen Bodensatz mit überstehender lila Flüssigkeitssäule, der gelegentlich auftritt, messen wir auch weiter keine Bedeutung zu. Beim meningitischen Typ lesen wir auch nach 24 Stunden ab und nennen ihn + Men. (II+), wenn das Gemisch rosa aussieht und dabei etwas trübe ist; aber keinen Bodensatz enthält.

Es lag nahe, daß man im Anfang versucht hat, die Methode quantitativ auszuwerten. In der Originalvorschrift sind darum Anweisungen gegeben, wie man Verdünnungsreihen, ähnlich den Goldsol- und Mastixreihen, herstellen kann. Mit 0,3%iger Kochsalzlösung stellt man geometrische Reihen in der Weise an, daß man zu 1 ccm Liquor 1 ccm NaCl-Lösung zugibt, mischt, davon wieder 1 ccm abpipettiert, wieder mit 1 ccm NaCl mischt, abpipettiert usw. bis zur Verdünnung von 1 : 2048. In die so erhaltenen 12 Röhrchen gibt man dann wie beschrieben die Reagenzien zu. *Jakobsthal* und *Joel*, die in Hamburg-St. Georg zuerst größere Reihen dieser Art aufstellten, fanden aber, daß größere Reihen mit luischem bzw. meningitischem Liquor selten über das 3. Röhrchen hinaus Ausschläge zeigten, nie aber über das 4. Allerdings fanden sie zuerst gerade in den Röhrchen höherer Verdünnung Niederschläge, unabhängig von der sonstigen Reaktion des Liquors. Trotz des Aufstellens vieler Reihen fanden sie aber keine Gesetzmäßigkeit, sondern einmal

waren die Ausschläge in diesen, einmal in jenen Röhrchen. Schließlich glaubten sie den Grund darin zu sehen, daß in den starken Verdünnungen des Liquors kolloidchemische Änderungen durch das Hinzutropfen der Sodalösung entstehen. Sie gaben nun statt des Tropfen $10^0/_0$iger Sodalösung 0,25 ccm einer $2^0/_0$igen Sodalösung hinzu, die sie am Rande des Glases einlaufen ließen. Sie hatten recht gehabt mit ihrer Vermutung, Niederschläge traten nicht mehr auf. Auf Grund dieser Erfahrung setzen sie nur noch den Liquor in 4 Verdünnungen an. Nur bei einem Nachuntersucher, *Robert Nicole,* fand ich die quantitative Methode weiter ausgeführt. *Nicole* zeichnet Kurven aus seinen Ergebnissen auf, die sich einmal nach der Stärke der Ausflockung richten, zweitens nach dem Grad der Verfärbung. Ich habe mich nicht davon überzeugen können, daß die Ergebnisse bessere sind. Vor allem die vorhin geschilderten Ausflockungen in höheren Verdünnungen, von denen *Nicole* auch berichtet, scheinen mir eher zu Irreführung als zur Klärung der Diagnose beizutragen.

Ich habe selbst einige Versuche in dieser Richtung gemacht, indem ich sogar außer den Verdünnungen auch noch Röhrchen von je 1 ccm Liquor nahm, in die ich Takatareagens von mehr als 0,3 ccm gab. Bei normalem Liquor fand ich zunehmende Entfärbung bei Verdünnungen, und zunehmende Intensität der lila Färbung bei steigenden Reagensmengen, wie es einfach dem Verhältnis der Mischung eines farbigen mit einem farblosen Medium entspricht. Nur bei Zusatz größerer Mengen *Takata*schen Reagenses trat ein ganz feiner, aber als unspezifisch zu bezeichnender Bodensatz auf. Die Flüssigkeit als solche blieb dunkellila. Nie sah ich die überstehende Flüssigkeit sich verfärben. Weiter konnte ich dies Verhalten an einer Reihe meningitischer Liquors prüfen. Dabei fand ich bei Zusatz von Reagensmengen bis 0,15 zu je 1 ccm Liquor keine Veränderung desselben. Bei Zusatz von 0,2 Reagens zeigten sich leicht rosa bisweilen etwas trübe Ausschläge. Bei 0,3 ccm erhielt ich den typischen rötlichen, leicht trüben Umschlag, der bis 0,4, in einem Fall sogar bis 0,45 diesen meningitischen Charakter beibehielt. Der deutlichste Ausschlag war bei den meisten Fällen zwischen 0,3 und 0,4 zu finden. Bei noch größeren Reagenszusätzen, von 0,5—1 ccm blieb der meningitische Umschlag aus, d. h. genauer gesagt, das zugebrachte Reagens wurde lila verfärbt, auch hier zeigte sich in den höheren Konzentrationen feinflockige Ausfällung, wobei die überstehende Flüssigkeit aber auch lila und klar blieb. Jedenfalls wurde durch diese Versuche auch klar, daß eine bessere Ausnützung durch eine Reihenreaktion nicht vorhanden ist, sondern daß *die Reaktion als Einröhrchenmethode ihre Dienste leistet.* Sind Ergebnisse in Gestalt von Ausflockung, also Lues, oder meningitische Verfärbung vorhanden, so zeigt sie gewiß das eine Röhrchen an, das 1 ccm alkalischen Liquor + 0,3 Takatareagens enthält, ist da kein Ergebnis vorhanden, so wird es auch

in Verdünnungen oder Konzentrationen nicht besser angezeigt, es ruft im Gegenteil nur Konfusionen hervor.

Wie ist nun die Erklärung der der Reaktion zugrunde liegenden Vorgänge?

Takata und *Ara* knüpften an die Vorstellungen an, daß die Struktur des Hydroxydsol der Schwermetalle krystallinisch sei. Bei Zusatz einer geringen Sodamenge zur Sublimatlösung entsteht nun bei Vorhandensein von Schutzkolloiden, die sie im Liquor annehmen, ein krystallinisches Quecksilberoxydsol. Durch das vorhandene Fuchsin wird seine Krystallisationsgeschwindigkeit — und darin steht das Quecksilberoxydsol im Gegensatz zu den anderen Schwermetallsolen einzig da — beschleunigt, und die Form der entstehenden Krystalle beeinflußt. Es sollen einseitige Krystalle, wie die Autoren glauben unter dem Mikroskop verschiedentlich festgestellt zu haben, entstehen. Diese wiederum ändern die optischen Konstanten wie Brechungsindex und Polarisation ganz wesentlich. Sie sind nun fähig in statu nascendi Fuchsinpartikelchen zu adsorbieren, dadurch kommt der Farbumschlag von rot in lila zustande. Dieser Farbumschlag ist übrigens ein ähnlicher Vorgang, wie ihn die Goldsollösung zeigt. Den gleichen Farbumschlag wie Fuchsin zeigt Kongorot mit Sublimat zusammen gebracht, während er bei anderen Farbstoffen fehlt. Daß diese Adsorption nur in statu nascendi vor sich geht, kann man zeigen, indem man erst Soda und Sublimat zusammenbringt und dann Fuchsin zusetzt. Es entsteht beim Zusammenbringen der beiden ersten Substanzen ein gelblich-bräunlicher Niederschlag von Quecksilberoxyd. Dieses entstandene HgO ist aber nicht mehr imstande, Fuchsin zu adsorbieren. Bei Zusatz von Fuchsin tritt eine schmutzig braune Verfärbung des ganzen Gemisches auf. Wachsen die Adsorptionsverbindungen zu größeren Partikeln an, so können sie schließlich ausflocken und als Niederschlag in Erscheinung treten. Hält man die unter den Angaben für die Ausführung der Reaktion bestimmten Vorschriften ein, so beeinflussen sich normaler Liquor und Adsorptionsverbindung gegenseitig nicht. Die Kolloidstabilität des Liquors bei metaluischen Erkrankungen ist durch die einseitige Vermehrung der Globuline stark herabgesetzt. Die Eiweiße werden darum durch das Adsorptionsgemisch HgO-Fuchsin ausgeflockt und sinken als violetter Satz zu Boden, während die überstehende Flüssigkeit sich entfärbt (Typ I). Gerade umgekehrt ist es, wenn Körper mit hoher Kolloidstabilität im Liquor vorhanden sind, Proteine z. B. Blutserum. Die Kolloidpartikel des Quecksilberoxyds können nicht zu der Größe heranwachsen, daß sie das Fuchsin zu adsorbieren imstande sind. Ebenso tritt durch den vermehrten Albumingehalt bei Entzündungen wie Meningitis eine erhöhte Kolloidstabilität auf und dadurch eine Ausflockung nicht ein. So erklären sie den meningitischen Typ der Reaktion. Die Autoren selbst reden von einer Kolloidogenreaktion, weil nicht mit

einem fertigen Sol gearbeitet wird wie etwa bei der Goldsolreaktion, sondern erst ein Sol durch Zusammenbringen der Lösungen geschaffen wird, das dann seinerseits ja gleich die Adsorptionsverbindung mit dem Fuchsin eingeht. Natürlich ist hier nur über das Prinzip der sich abspielenden Vorgänge berichtet worden. Jedenfalls handelt es sich bei den Vorgängen um eine Kombination zwischen rein chemischen Vorgängen, nämlich Eiweißfällung durch Sublimat, und kolloidchemischen Vorgängen durch den kolloidalen Farbstoff. Insofern sahen die Autoren auch den Zusammenhang mit der schon 1914 von *Weichbrodt* angegebenen Sublimatreaktion im Liquor, wonach vorzüglich die Globuline durch Zusatz einer schwach prozentigen Sublimatlösung im Liquor ausgefällt werden. Die Japaner hielten diese Reaktion für eine spezifische, sowohl in bezug auf die Metalues als auch die Meningitis.

Einem der ersten Nachuntersucher, *Knigge* aus der *Nonne*schen Klinik, fiel jedoch auf, daß ein dritter Typ bei der Reaktion auftreten konnte, nämlich *eine Ausflockung ohne Umfärbung des Fuchsinsublimatgemisches* (Typ 3). Er machte außerdem die Erfahrung, daß nicht nur veränderter Eiweißgehalt auf die Reaktion Einfluß in einer Richtung habe, sondern daß die H-Ionen Konzentration im Liquor eine große Rolle spiele; es gelang ihm experimentell in einem einwandfreien luischen Liquor durch leichte Ansäuerung den meningitischen Typ der Reaktion oder den Kombinationstyp (III) auszulösen. Ebenso stellte er fest, daß bei Alkaliüberschuß im meningitischen Liquor die typisch meningitische Reaktion ausblieb. *Knigge* geht aber nicht weiter auf den Chemismus ein. Erst in der Anfang 1928 erschienenen Arbeit von *Röhrs* und *Kohl-Egger* werden die ursprünglichen theoretischen Erwägungen einer genaueren Revision unterzogen. Hier seien ihre Ansichten mitgeteilt:

Die beiden stellen zuerst fest, daß die Eiweißverhältnisse im Liquor durchaus noch nicht geklärt sind, ebensowenig, wie wir mit Sicherheit wenig aussagen können über den Ort der Entstehung und den jeweiligen physikalischen Zustand. Darum sind sie der Ansicht, daß man die Reaktion nicht ihrerseits zur Erklärung der vorhandenen Eiweißkörper benutzen kann. Die Beobachtung, daß Vermehrung der H-Ionenkonzentration die angebliche Kolloidstabilität vermehrt, ihre Verminderung sie aber herabsetzt, wie *Knigge* (s. oben) schon berichtete, steht im Gegensatz zu anderen Kolloidreaktionen z. B. der Mastixreaktion, wo Alkalescenz die Koagulation der Sole hemmt, Säureüberschuß dieselbe vermehrt. Aus diesem offensichtlichen Widerspruch gegenüber bekannten kolloidchemischen Reaktionen suchen sie die Erklärung der Ta.R. anderswo zu finden. Sie glauben, daß die Ta.R. zu zerlegen ist in eine Fällungsreaktion und eine Farbreaktion. Das Sublimat bewirkt — wie in der *Weichbrodt*schen Reaktion — Fällung im metaluischen Liquor mit erhöhtem Globulingehalt, während die Fällung im meningitischen und

normalen Liquor ausbleibt. Analog den *Knigge*schen Versuchen weisen sie nun nach, daß, ob es zu einer Fällung kommt, abhängig ist von der H-Ionenkonzentration. Es beruht auf der bekannten Tatsache, daß H-Ionen das Sublimat in seiner Wirkungsmöglichkeit stören. Der gleichzeitig vorhandenen Farbreaktion weisen sie nur einen „ästhetischen" Wert zu, die eine elegantere Ablesung ermöglicht. Die Farbreaktion erklären sie nicht als eine Adsorption des Farbstoffes an das Quecksilberoxydsol, sondern als eine regelrechte chemische Reaktion, indem sie annehmen, daß das Fuchsin durch die oxydierende Wirkung des HgO in statu nascendi in einen anderen blauvioletten Farbstoff übergeführt wird, vielleicht sogar in Toluidin und Anilin gespalten wird, welch letzteres unter dem Einfluß von Oxydationsmitteln eine violette Farbe annimmt. Sie nehmen also an, daß die Farbreaktion auch nicht zusammenhängt mit dem jeweiligen Eiweißgehalt des Liquors, sondern lediglich mit der H-Ionenkonzentration, indem nämlich die Umwandlung des Fuchsin durch HgO nur in alkalischer Umgebung, also bei Anwesenheit von OH-Ionen vor sich geht. Den Beweis glauben sie dadurch erbracht, daß die Ta.R. in Aqua dest. angestellt, die violette Umfärbung in alkalischer Umgebung zeigt, in saurer hingegen das Fuchsin unverändert bleibt. Ich selbst habe mich auch davon überzeugt. Bei Verwendung von anderen Farbstoffen fanden sie — abgesehen davon, daß dieselben außer Kongorot in ihrer Farbe keine Veränderung erleiden — die Flockung im metaluischen Liquor zutreffen, und zwar um so deutlicher, je geringer ihr Säuregehalt war. Die Flockungsreaktion tritt als Sublimatreaktion bei bestimmten Eiweißverhältnissen — wie man annimmt einseitiger Globulinvermehrung — im Liquor auf. Sie tritt aber nur schwach ein bzw. hört ganz auf bei zunehmender Konzentration der H-Ionen. Sie ist aus diesem Grunde nicht als spezifisch zu bezeichnen. Erwähnt sei hier noch, daß die Entfärbung der überstehenden Flüssigkeit lediglich durch ein Mitreißen des Farbstoffes bedingt ist. Die Farbreaktion, d. h. jetzt das Ausbleiben des Umschlages in lila, tritt immer auf bei erhöhter H-Ionenkonzentration. Da diese bei Liquores, die durch entzündliche Veränderungen an den Meningen verändert sind, bzw. bei Anwesenheit von Blutserum immer der Fall zu sein scheint, gewinnt man zunächst den Eindruck einer spezifischen Reaktion. Tatsächlich ist sie es nicht.

So sehr wie die *Takata-Ara*schen Ausführungen zur Erklärung ihrer Reaktion einen bestechen mögen und zu gewinnen versuchen für die Auffassung, daß es sich um spezifische Reaktionen dabei handele, so sehr leuchten die einfachen Erklärungsversuche von *Röhrs* und *Kohl-Egger* ein, nicht nur durch ihre theoretischen Erwägungen, sondern auch gerade durch die praktischen Ergebnisse der Nachuntersuchung. Daß tatsächlich die kolloidalen Verhältnisse des Liquors, sowie während der Reaktion einmal auftretende kolloidale Zustände — und bei jedem

Vorgang der Ausfällung wird ein kolloidaler Zustand durchlaufen — eine Rolle spielen, nehmen auch *Röhrs* und *Kohl-Egger* an. Auf der anderen Seite, wo der Chemismus der Reaktion von ihnen doch recht einleuchtend dargelegt worden ist, scheinen ja auch die Erklärungen *Takata-Aras* mit den komplizierten Dingen wie Schutzkolloide im Liquor usw., über die wir ja tatsächlich noch nicht allzuviel genaues wissen, wenigstens sich stärker auf theoretischer bzw. hypothetischer Grundlage zu bewegen als die *Röhr*schen Darlegungen.

Immerhin schien es mir notwendig zu sein, eine Reihe Untersuchungen anzustellen, um aus ihrem Ausfall Schlüsse über die Natur und die schließliche Brauchbarkeit der Ta.R. zu ziehen. Vorausgeschickt sei, worauf ich später noch eingehend zurückkommen werde, daß die praktischen Ergebnisse an unserem Hause im allgemeinen bei einwandfreier Durchführung der Reaktion, zufriedenstellend gewesen waren. Aufgefallen war auch, daß bei sanguinolentem Liquor, soweit die Blutbeimengung künstlich entstanden war, die Reaktion den meningitischen bzw. als etwas Neues den Kombinationstyp zeigte. Doch fanden wir da auch, daß, *wenn man die festen Bestandteile des Blutes durch sofortiges, kräftiges Zentrifugieren entfernte, eine Beeinflussung der Reaktion nicht eintrat.* Ergaben sich dann doch meningitischer oder Kombinationstyp, so waren sie natürlich nicht zu verwerten.

Bestätigt fand ich auch, daß bei zunehmender Alkalescenz im meningitischen Liquor die rote Farbe nicht auftrat. Ebenso wie im normalen Liquor die Intensität der lila Färbung zunahm. Auch wurde die Färbung im normalen Liquor intensiver bei zunehmender Menge des Reagenses, es kam sogar bei Mengen von 0,6 Reagens zur Ausfällung eines unspezifisch feinen Bodensatzes. Im meningitischen Liquor fiel die Reaktion bei größeren Mengen Reagens normal aus. Ich nehme an, daß hier durch die stärkere Verdünnung des Liquor die vorhandene H-Ionenkonzentration herabgesetzt wird und nicht mehr zur Geltung kommt. Jedenfalls fand ich dieses Ergebnis in 10 Versuchsreihen mit verschiedenen meningitischen Liquores immer wieder bestätigt.

1 ccm Liquor
+

Reagens:	0,15	0,2	0,3—0,35	0,5	0,6
Aussehen:	klar	trübe oder klar rosa	mening. Typ	lila, ganz feine Ausflockung	lila, etwas stärkere Ausflockung

Da wir den Kombinationstyp nur beobachtet hatten bei artefiziell sanguinolentem Liquor, interessierte mich vor allem das Verhalten eines solchen Liquors, und ich stellte denn größere Reihen normalen und meningitischen Liquors mit künstlichen Blut-, Serum- und Eiterzusätzen her.

Bei Betrachtung der Tabelle A finden sich folgende Übereinstimmungen.

Tabelle A.

Liquor	+ Blut ccm	1		2		3		4		5		unzentrifugiert 6		zentrifugiert 7	
		Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit
	0,001	—	—	—	—	—	—	—	lila	—	lila	—	lila	ganz feinflockig	lila
	0,003	—	—	—	—	—	—	—	„	—	—	—	„	„	„
	0,005	—	—	—	—	fein rötlich	rötlich	fein rötlich	leicht rötlich	fein rötlich	rötlich	—	lila bis rosa	„	lila bis rosa
	0,007	—	—	—	—	fein rötlich	rötlich	—	—	—	—	rötlich	klar	rötlich	klar
	0,01	zart rosa	zart rosa	zart rosa	zart rosa	„	klar	—	—	„	„	„	„	„	„
	0,02	„	„	„	„	„	„	In diesem Fall wurden auch	—	—	burgunderrot	„	burgunderrot	„	
Je	0,03	—	rötlich	—	rötlich	—	—	noch kleinere	—	—	„	„	„	„	
1 ccm	0,04	—	„	—	„	—	—	Mengen Blut von	—	—	„	„	„	„	
Liquor	0,05	—	„	—	„	—	trübe rosa	0,0001—0,001	—	—	„	„	„	„	
+ 0,3								steigend zugegeben. Keine							
Reagens	0,06	—	„	—	„	—	—		—	—	—	—	—	—	—
	0,07	—	rot	—	rot	—	—	Beeinflussung	—	—	—	—	—	—	—
	0,08	—	„	—	„	—	—	der Reaktion	—	—	—	—	—	—	—
	0,09	—	„	—	„	—	rötlich	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,1	—	„	—	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	—	„	—	„	—	trübe rosa	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,3	—	„	—	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	—	—	—	—	—	trübe rot	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Ich bemerke noch, daß zu jeder Reihe meist ein normaler Liquor genommen wurde, verschiedentlich jedoch auch Liquores von zwei Punktaten, da aus klinischen Gründen oft nur wenig Liquor von einem Patienten zur Verfügung stand. Jedenfalls waren alle verwendeten Liquores einwandfrei negativ.

Vergleichen wir zunächst einmal Reihe 1—5, so finden wir bei Blutzusätzen bis 0,003 keine Beeinflussung der normalen Reaktion. Bei 0,005 zeigt sich erstmalig rötliche Verfärbung mit ausgesprochenem roten Bodensatz. Die rote Farbe hält nun bei steigenden Blutzusätzen bis etwa 0,03 an, während die Ausflockungen geringer werden und bei etwa 0,05 verschwinden. Die Farbe nimmt nun bei stärkeren Reagensmengen durchweg an Intensität zu. Kleine Verschiebungen, die sich finden, dürften wohl mit technischen Fehlern beim pipettieren zusammenhängen. Jedenfalls zeigen im Prinzip diese 5 unabhängig voneinander ausgeführten Reihen dasselbe Ergebnis. Reihe 6 paßt durchaus mit in das Schema herein. Sie wurde gleichzeitig mit der eigentlich nicht zu dieser Tabelle gehörigen Reihe 7 angestellt, indem der Liquor mit frisch aus der Vene entnommenem Blut versetzt wurde, das dann in einer Hälfte (Reihe 7) wieder auszentrifugiert wurde. Hier in Reihe 7 sehen wir nun, daß tatsächlich die Reaktion nicht meningitisch beeinflußt wurde, dahingegen einen feinflockigen Bodensatz zeigte, der sich beim Schütteln teilweise wieder löste. (Der luische grobflockige Bodensatz löst sich nicht wieder!) Zwei weitere Reihen dieser Art, die nicht abgedruckt wurden, ergaben einmal für zentrifugierte und unzentrifugierte Röhrchen dieselben Werte und flockten dazu bei höheren Blutzusätzen auch aus. Der scheinbare Widerspruch erklärte sich dadurch, daß hier statt des frischen Blutes Citratblut genommen worden war, das die Verhältnisse im Liquor ändert und andere Reaktionen hervorruft.

Betrachten wir nun Tabelle B (normaler Liquor + Serumzusatz), die 5 verschiedene Reihen enthält, von denen die letzte zweimal angesetzt wurde, so finden wir eigentlich im allgemeinen dasselbe Verhalten wie bei Blutzusatz, nur daß alles etwas nach oben verschoben ist. Der rote Bodensatz ist aber im allgemeinen viel schwächer ausgebildet und weicht bald einer bloßen rötlichen Trübung, in den ganz hohen Serumzusätzen von etwa 0,2 wird der Liquor ganz klar rosa, ja nimmt bei etwa 0,5 carminrote, klare Farbe an. Bei Reihe 5b (zentrifugiert) tritt die Umfärbung nach rosa erst später ein, es scheinen also doch auch Serummengen auszentrifugiert werden zu können. Das Röhrchen 5a, 0,2 fiel aus der Reihe, hier fiel ein roter Bodensatz aus.

Tabelle C stellt normalen Liquor mit dem Zentrifugat eines stark eitrigen Urins versetzt dar. Dabei zeigte sich in allen Röhrchen ein feinflockiger Bodensatz, während bis 0,025 die überstehende Flüssigkeit zunächst lila, also unbeeinflußt war, nahm sie von da bis 0,09 rosa Farbe an. In allen weiteren Röhrchen ist der Farbstoff mit ausgefällt.

Tabelle B.

Liquor	+ Blutserum ccm	1		2		3		4		unzentrifugiert 5a		zentrifugiert 5b	
		Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit	Bodensatz	Flüssigkeit
Je 1 ccm Liquor + 0,3 Reagens	0,001	—	—	—	—	feine Flocken	lila	—	lila	—	—	—	—
	0,003	—	—	—	—	„	„	—	„	—	—	—	—
	0,005	—	—	—	—	„	lila bis rosa	—	lila, wenig trübe	—	—	—	—
	0,007	—	—	—	—	„	rosa	—	„	—	—	—	—
	0,01	lila	lila	lila	lila	—	trübe rosa	—	„	feine Flocken	klar	fein lila	klar
	0,02	„	„	„	„	—	„	feinflockig lila	klar	„	„	fein rötlich	„
	0,03	schwach lila	„	schwach lila	„	—	—	„	„	rote feine Flocken	„	„	„
	0,04	fein hellrosa	hellrosa	fein hellrosa	hellrosa	—	ganz blaßrosa	feinflockig rosa	„	„	„	—	—
	0,05	„	„	„	„	—	—	—	trübe rötlich	„	„	—	trübe rötlich
	0,06	—	trübe rosa	—	trübe rosa	—	—	—	—	„	„	—	—
	0,07	—	„	—	„	—	—	—	blaßtrübe rötlich	„	„	—	—
	0,08	—	„	—	„	—	—	—	klar rötlich	„	„	—	„
	0,09	—	„	—	„	—	—	—	„	—	—	—	—
	0,1	—	klar rosa	—	klar rosa	—	—	—	„	—	trübe rötlich	—	„
	0,2	—	„	—	„	—	—	—	klar rosa	fein rot	klar	—	„
	0,3	—	„	—	„	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	bordeaux-rot, klar	—	bordeaux-rot, klar

Tabelle C.

Liquor +	Zentrifugat eines eitrigen Urins ccm	Bodensatz	Flüssigkeit
	0,003	fein lila	klar lila
	0,015	„ „	klar lila-rosa
Je	0,021	„ „	„
1 ccm	0,027	fein rosa	klar
Liquor	0,03	„ „	„
+ 0,3	0,09	„ „	„
Reagens	0,15	rosa Flocken	„
	0,24	„ „	„
	0,3	„ „	„
	0,45	„ „	„
	0,6	„ „	„

Tabelle D.

Meningitis Liquor +	Blutserum ccm	Bodensatz	Flüssigkeit
	0,006	—	trübe rosa
	0,012	—	klar rosa
	0,018	—	trübe rötlich
	0,024	—	klar rosa
	0,03	—	„ „
	0,036	—	„ „
	0,042	—	„ „
	0,048	—	ganz zart rosa
Je			klar
1 ccm	0,054	—	„
Liquor	0,06	—	„
+ 0,3	0,066	—	„
Reagens	0,072	—	„
	0,078	—	„
	0,084	—	„
	0,09	—	„
	0,105	—	„
	0,12	—	„
	0,15	—	„
	0,3	—	Stich ins gelbliche

Ich glaube aber auch hier, daß die Ausfällungen mit durch die im Zentrifugat vorhandenen Harnsubstanzen bedingt sind.

Ein meningitischer Liquor (Tabelle D) wurde steigend mit Serumzusätzen versehen. Dabei fand ich, wie aus der Tabelle ja auch hervorgeht, bei Zusätzen von 0,012 Serum an fehlende Trübung, die sonst immer den Meningitistyp auszeichnet. Wohl zeigten alle Röhrchen bis zu den Mengen von 0,15 rötliche Farbe, waren aber klar. Die Farbe nahm an Intensität auch etwas ab und wurde bei 0,3 Serum sogar leicht gelblich-rötlich, nahm dabei etwa den Farbton an, den die Ta.R. nach meinen Beobachtungen im reinen Blutserum anzunehmen pflegt.

Eine Bestätigung für meine Beobachtung an künstlich sanguinolent gemachten Liquores fand ich in 3 Fällen, wo der Liquor sanguinolent gewonnen wurde. Es handelte sich um einen normalen und einen meningitischen — schon eine Punktion vorher als solchen erkannten — Liquor. Ich habe diese zwei noch in Tabelle E dargestellt. Bei dem normalen Liquor, den wir sofort zentrifugierten und dann wieder mit dem blutigen Bodensatz in steigenden Mengen versetzten, fanden wir entsprechend der Tabelle A mit zunehmender Menge einen rötlichen Bodensatz. Leider reichte der Liquor zur Nachprüfung mit höheren Blutmengen nicht aus.

Tabelle E.

a)

Zentrifugierter Liquor +	Blutiger Liquorbodensatz ccm	Blutiger Liquor: Ta.R.: Komb. Typ. Bodensatz	Blutiger Liquor: Ta.R.: Komb. Typ. Flüssigkeit
	0,001	lila feinflockig	klar
	0,002	„	„
	0,003	lila bis rosa feinflockig	„
	0,005	„	„
	0,007	rötlich feinflockig	„
Je 1 ccm Liquor + 0,3 Reagenz	0,01	„	„
	0,012	—	—
	0,014	—	—
	0,016	—	—
	0,018	—	—
	0,02	rot	leicht rötlich
	0,025	—	—
	0,03	rot Beim Aufschütteln verschwindet Bodensatz	leicht rötlich
	0,035		—
	0,04	rot	leicht rötlich

b)

Zentrifugierter Liquor	Takata Reagens	Blutiger meningitischer Liquor: Ta.R.: Komb. Typ. Bodensatz	Blutiger meningitischer Liquor: Ta.R.: Komb. Typ. Flüssigkeit
	0,12	—	blaß
	0,24	dickflockig lila	klar
	0,3	„	„
	0,36	dickflockig dunkellila	„
Je 1 ccm Liquor	0,42	dickflockig weniger	klar lila
	0,48	—	lila
	0,54	—	„
	0,6	—	„
	0,66	—	„

Der sofort zentrifugierte meningitische Liquor zeigte bei Reagenszusatz von 0,3 Flockung, während er sich sonst den steigenden Reagensmengen gegenüber verhielt[1].

Aus dieser etwas verwirrenden Fülle der einzelnen Reaktionserscheinungen gilt es nun, die praktisch wichtigen Ergebnisse zu ziehen. Sicher scheint zu sein, daß, wenn wir uns an den *Röhr*schen Vorstellungen der getrennten Beachtungen von Flockungs- und Färbereaktion halten, wir feststellen müssen, daß die Farbreaktion schon bei niederen H-Ionenkonzentrationen, auftritt, während die Hemmung der Flockung erst bei höheren Werten eintritt. Jedenfalls weisen Tabelle A und B darauf hin. Dabei nehmen wir an, daß im Blut bzw. im Blutserum diese erhöhte Konzentration vorhanden ist, ebenso wie in dem von durch Entzündung an den Meningen entstandenen Eiweißstoffen durchsetzten meningitischen Liquor. Ebenso zeigt Tabelle D, daß im meningitischen Liquor, der an sich eine hohe Wasserstoffkonzentration haben muß, Serumzusätze in höheren Mengen die Trübung ganz verschwinden machen, die Röhrchen also klar rot werden. Daß wie in Tabelle C bei Zusatz eines eitrigen Urinsedimentes bis in die höheren Mischungen hinein Fällungen

[1] Wie Seite 442 unten.

auftreten, wird wohl — wie schon gesagt — mit den Harnstoffen zusammenhängen, die eben doch eine Störung in dem kolloidalen Gefüge des Liquors hervorrufen. Praktisch ist diese Tabelle ja auch ohne Wert, da in den Liquor ja nie solche Substanzen herein geraten. Tabelle E a) schließt sich in ihren Ergebnissen durchaus an Tabelle A und B an, während E b) von Tabelle B differiert. Hier, in dem mit Blutserum versehenen Liquor kommt es bei Reagenszusatz von 0,3 beide Male zur Flockung.

Ich fühle mich auf Grund dieser Beobachtungen nun zu folgenden Schlüssen berechtigt. Zweifellos spielt die H-Ionenkonzentration eine große Rolle, insofern als durch sie Flockung und Farbumschlag wesentlich bestimmt werden. Den entzündlich veränderten Liquor, sowie Blutserum müssen wir als mit großer H-Ionenkonzentration versehen ansehen. Alle in der Literatur beschriebenen Fälle beweisen das auch. Darum hier keine Ausfällung und kein Farbumschlag ins Rote. Andererseits soll aber das HgO nur auf Globuline fällend wirken. Tatsächlich entstehen aber auch Fällungen bei Anwesenheit geringer Mengen von Proteinen, so daß wir nicht anders annehmen können, als daß die Kolloidchemische Struktur des Liquors durch diese Proteine gestört wird, und es dadurch auch bei höherer Wasserstoffionenkonzentration zu Ausfällungen, allerdings solchen von roter Farbe, kommen kann. Auch scheint mir das starke Auszentrifugieren — wie ich an Hand der Kasuistik (s. weiter hinten) noch weiter dartun kann — zu Störungen im kolloidchemischen Gefüge zu führen und Ausflockungen herbei zu rufen. Tabelle E b) fände sonst auch keine Erklärung. Hieraus folgt für die Praxis, daß es unter Umständen bei einem blutig gewonnenen Liquor durch sofortiges Zentrifugieren gelingt, die gleichen Vorbedingungen für den Ausfall der Punktion zu schaffen, als wenn der Liquor unblutig gewesen wäre. Ein negativer Ausfall der Reaktion kann dann als negativ bewertet werden, ein positiver Ausfall (Meningitis, Kombinationstyp) ist nicht zu verwerten.

Aus alledem ergibt sich wohl sicher, *daß die Takata-Ara-Reaktion nicht spezifisch ist, sondern lediglich als Erfahrungsreaktion zu bewerten ist.* Aus dieser Erkenntnis heraus wird sie aber im praktischen Gebrauch keineswegs wertlos, ebensowenig wie die Wa.R. nur etwas von ihrem Wert verloren hat, als man erkannte, daß auch sie nicht streng spezifisch für Lues ist.

Aus Erfahrung haben wir — und Nachuntersuchungsreihen in der Literatur haben das eigentlich alle gezeigt — festgestellt, daß der normale Liquor so beschaffen ist, daß weder Fällungs- noch Farbreaktion auftritt. Bei Prozessen nun, die eine Globulinvermehrung zur Folge haben, wie das bei der Lues cerebrospinalis der Fall ist, wird dasselbe ausgefällt, während die H-Ionenkonzentration immer so niedrig ist, daß die lila Farbe bleibt, bzw. der lila Farbstoff mit ausgefällt wird (Typ I). Dahingegen muß beim entzündlich veränderten Liquor die H-Ionenkonzentra-

tion so sein, daß weder Farb- noch Flockungsreaktion eintritt (Typ II). Störend wirken dahingegen immer artefiziell hereingekommene Proteine, mag es nun so sein, daß sie lediglich Typ II, auch manchmal Typ I der Reaktion erzeugen oder den Kombinationstyp III. Bei einwandfreiem Liquor habe ich den letzteren nie gesehen. Eine Bestätigung, daß dieser Kombinationstyp tatsächlich auf die Einwirkung von frisch hereingekommenen Blutserum auf den Liquor zurückzuführen ist, beweisen mir zwei Fälle einer frischen Apoplexie *(Stern* und *Bayer, Grabow);* in diesen Fällen trat der Kombinationstyp auf.

Einwandfrei hat sich praktisch immer der Liquor erwiesen, der sichtbar nicht sanguinolent ist. Das entsprach auch beim Anstellen der Versuche den Röhrchen in Tabelle A und B. Ein feiner roter Schimmer war immer schon in den Röhrchen zu sehen, die noch einwandfrei normal reagierten. Wird ein blutiger Liquor nicht sofort zentrifugiert, so treten bald Strukturänderungen im Liquor auf, die zu falschen Resultaten führen, natürlich ist das genau so, wenn die Blutmenge so stark ist, daß das durch Zentrifugieren nicht entfernte Serum genug ist, um zu stören. Darum sind natürlich auch bei direkt zentrifugiertem Liquor Resultate nach Typ II hin, nicht zu verwerten, während Typ III immer als Fehlreaktion zu bezeichnen ist. Ganz feine Ausflockung im normalen wie meningitischen Liquor — Typ I (+) nach *Takata-Ara* — haben nach unseren Erfahrungen keine pathologische Bedeutung.

Zur Bestätigung der vorhin behaupteten Erfahrungen sollen jetzt noch die an unserem Krankenhaus untersuchten Fälle aufgeführt werden. Es handelt sich dabei um 150 Patienten, bei denen Lumbal- oder Occipitalpunktion vorgenommen wurde. Neben der Ta.R. wurden die übrigen Eiweißreaktionen, — soweit der erhaltene Liquor reichte — ausgeführt, und zwar Nonne, Goldsol, Mastix und Pandy. Dazu wurde jedesmal die Zellzählung durchgeführt, sowie in allen — bis auf die Meningitisfälle — die Wa.R. im Liquor und im Blut. Bei allen 150 Fällen handelt es sich um stationär behandelte Fälle, von denen genaue Krankenblätter über klinischen Befund und Krankheitsverlauf geführt wurden. Dem Charakter eines inneren Krankenhauses entsprechend, handelt es sich bei dem größeren Teil der Fälle um Krankheiten, bei denen der Liquor zur Sicherung der Diagnose untersucht wurde. Aber immerhin kann ich über 43 sichere Lues- und 13 sichere Meningitisfälle berichten. Alle Reaktionen wurden unter den oben geschilderten Kautelen des Achtens auf Blutbeimengungen ausgeführt.

Wenn ich zuerst über die 94 Fälle berichten darf, die nicht luischer oder meningitischer Natur waren, so teilte ich diese wieder in 3 Unterabteilungen ein, und zwar 1. Nervenkrankheiten, 2. andere organische Leiden, 3. neurasthenische Beschwerden mit Kopfschmerzen. Um hinten zu beginnen: 1. Unter den 29 neurasthenischen Fällen stimmten 24mal sämtliche Reaktionen überein. Sie fielen alle negativ aus. 5 Liquores

Tabelle F.

Nr.	Name	Alter Jahre	Klinische Diagnose	Blut Wa.	Liquor Wa.	Ta.R.	Phase 1 Nonne	Goldsol	Mastix	Zellzahl in cmm	Pandy
1	P. V.	28	Gehirnaffektion der grauen Substanz des Ventrikelbodens	—	—	—	—	—	—	2	(+)
2	K. M.	40	Beginnende multiple Sklerose	—	—	—	—	—			—
3	F. H.	51	Tumor cerebri	—	—	—		+ L	+		
4	O. K.	37	Multiple Sklerose	±	—	schwach +	—	+ L	+	2	—
5	F. G.	42	Multiple Sklerose	—	—	—	—	—			—
6	E. F.	40	Halbseitenlähmung		—	—	—	—	—	3	—
7	G. W.	33	Multiple Sklerose	—	—	—	—	—	—	1/3	(+)
8	A. D.	5	Postinfektionöse Lähmung Encephalitis?	—	—	—	—	—	—	1 1/3	(+)
9	E. Sch.	23	Encephalitis	—		—	—	—	—	4	—
10	A. B.	13	Hypophysentumor	—	—	—	—			4	(+)
11	F. F.	47	Depressives Irresein	—	—	—	—	—	—	1	(+)
12	F. N.	50	Zustand nach Apoplexie	—	—	—	—	—	—	1/3	(+)
13	A. K.	57	Parkinson	—	—	—	—	—	—	2/3	(+)
14	J. S.	49	Erkrankung der Seitenstränge	—	—	—	—	—	—	2 1/3	—
15	T. E.	44	Pachymeningitis	—		—	—	—	—	1/3	+
16	W. B.	44	Diabetes insipidus	—		—	—	—	—	1 1/3	—
17	W. G.	43	Spastische Spinalerkrankung	—	—	—	—	—	—	1	—
18	K. M.	14	Epilepsie	—		—	—			2/3	—
19	W. S.	7	Hypergenitalismus	—	—	—	—	—	—	6	(±)
20	H. N.	56	Cerebrale Sklerose	—	—	—	—	—	—	0	—
21	W. F.	7	Hypergenitalismus(Epiphysentumor)	—	—	—	—	—	—	2	+
22	A. J.	3	Spinale Kinderlähmung			—	—		(+)	3	+
23	L. L.	28	Alte Encephalitis	—	—	—	—	—	—	1	(+)
24	M. W.	25	Parkinson	—	—	—	—	—	—	8	—
25	P. R.	38	Parkinson	—	—	—	—	—	—	1 1/3	(+)
26	J. S.	53	Tumor cerebri	—	+ +++	—	—	(+)	(+)	(Erythr.)	(+)

Tabelle G, a.

Nr.	Name	Alter Jahre	Klinische Diagnose	Blut Wa.	Liquor Wa.	Ta.R.	Nonne	Goldsol	Mastix	Zellen in cmm	Pandy
1	F. S.	60	Lues latens	++++	—	—	—	—	—	0	—
2	H. W.	50	Tabes incipiens	—	+++	+ L	+	+ Tab.	—	240	+
3	A. T.	46	Tabes incipiens	—	0,5 ++ 0,4—0,2 ±	+ L		—	—		
4	J. K.	26	Luische Facialis- und Akkusticuslähmung	+++ nach 4 Mon.: (negativ)	—	+ L	+	+ L.c.	+		+
5	R. S.	37	Lues cerebri		—	+ L	—	+ L	+	12	+
6	P. S.	33	Beginnende Paralyse	++++	++++	+ L	+	+ P	+	95	+
7	W. L.	28	Lues cerebrospinalis	+++	+++	+ L	+	(+)	—	Erythrocyten vermehrt	+
8	G. B.	45	Tabes	++++	++++	+ L	—	+	+		(+)
9	T. B.	30	Lues latens	++++	—	—	—	—	—	$2^1/_3$	—
10	H. K.	48	Tabes incipiens	++++	++++	+ L	+	+	+	43	+
11	A. J.	50	Lues latens	—	—	—	—	—	—	Ø	—
12	S. K.	30	Lues latens	++++	—	—	—	—	—	$1^1/_3$	—
13	J. S.	48	Lues latens	—	—	+ L	+	?	?	—	+
14	B. N.	52	Tabes	++++	++++	+ L	+	+	+	82	+
15	M. K.	31	Cerebrale Lues	±	+++	—	—	—	—	2	—
16	O. S.	31	Neurolues	++++	++++	+ L	+		+	24	
17	W. D.	49	Lues latens	+++	—	—	—	—	—		—
18	J. F.	30	Tabes; Lues cerebri	++++	++++	+ L	+	+	+	20	+
19	J. K.	54	Lues latens	++++	—	—	—	—	—	0	—
20	R. S.	36	Lues latens	—	—	—	—	(+)	—	$1^1/_3$	+
21	G. G.	56	Lues latens	++++	—	—	—	schwach +	+	2	(+)
22	M. G.	58	Lues cerebrospinalis	+++	++++	+ L	+	?	+	15	—
23	F. Sch.	51	Lues cerebrospinalis	++++	++++	+ L	+	+	+	41	(+)

Tabelle G, b.

Nr.	Name	Alter Jahre	Klinische Diagnose	Blut Wa.	Liquor Wa.	Ta.R.	Nonne	Goldsol	Mastix	Zellen in cmm	Pandy
24	J. D.	28	Aortenlues	++++	—	—	—	—	—	1/3	(+)
25	A. S.	33	Lues cerebrospinalis	—	—	+ L	+	+	+	10	+
26	B. H.	34	Lues latens	++++	0,5 ± 0,4 0,1 —	—	(+)	(+)	?	2	(+)
27	H. R.	34	Tabes incipiens	++++	+++	+ L	+	+	+	4	+
28	A. P.	44	Tabes incipiens	++++	++++	+ L	(+)	+	+	42 2/3	(+)
29	J. G.	45	Gastrische Krisen	++++	0,5—0,4 +++ 0,3 0,1 —	—	—	?	(+)	5	+
30	A. S.	24	Lues cerebri; Paralyse	++++	++++	+ L	+	+	+	12	+
31	J. L.	40	Tabes	— (vor 2 Jahren)	0,5 ± 0,4—0,1 —	—	—	(+)	(+)	1/3	+
32	E. W.	50	Tabes	++++	0,5 +++ 0,4	—	(+)	(+)	—	26	+
33	F. A.	50	Pupillenstarre; Tabes?	—	—	—	—	—		1/3	+
34	J. H.	38	Lues cerebrospinalis	++++	++++	+ L	+	+	+	60	+
35	A. K.	46	Tabes incipiens	++++	++++	+ L	—	+	+	105	+
36	P. S.	30	Lues cerebrospinalis	—	+++	+ L	+	+	+	35	+
37	F. A.	36	Tabes incipiens	++++	+++	+ L	(+)	+	+	134	+
38	P. K.	29	Lues cerebrospinalis	++++	++++	+ L	(+)	+	+	155	+
39	A. S.	46	Lues cerebrospinalis	++++	++++	+ L	+	+	+	12	+
40	B. V.	28	Gumma der Schädelschwarte	1. — (nach 6 Mon.)	±	+ L		+	+	7	
				2. —	—	—	—	—	—	Ø	—
41	C. S.	49	Lues cerebrospinalis	—	—	+ L	+	+	+	30	(+)
42	D. J.	52	Lues cerebrospinalis	++++	++++	—	—	+	(+)	32	+
43	J. K.	50	Pupillenstarre	1. — Kontrolle	—	+?	—	—	—	1 1/3	—
				2. —	—	—	—	—	—	1/3	—

waren blutig gewesen, in allen 5 Fällen war die Ta.R. +, und zwar 2mal + L sonst + Komb. Bei einem dieser Patienten mit dem luischen Ausfall wurde ein zweitesmal punktiert und nun war die Ta.R. —. Goldsol und Mastix zeigten bei diesen Blutbeimengungen gleiches Verhalten wie die Ta.R., sie wiesen Lueskurven auf. Der L.Wa. war —. Wir gehen aber wohl nicht fehl, wenn wir den positiven Ausfall der Ta.R. in diesen 5 Fällen auf Blutbeimengungen zurückführen. Wir bewerten diese Resultate — da der Liquor einwandfrei blutig war — nicht. Die Kombinationstypen sind sowieso nicht zu verwerten und der eine Luestyp fiel bei der Kontrolle negativ aus. 2. Die Liquores der 39 anderen organischen Erkrankungen fielen in allen Reaktionen negativ aus. 3. Die Nervenkrankheiten sollen der Übersicht halber noch einmal in einer Tabelle zusammengefaßt werden (Tabelle F). Dabei ergibt sich, daß die Ta.R. in 24 Fällen mit der Wa.R. übereinstimmt. Dabei ist nun in einem Fall (4) von multipler Sklerose die Ta.R. (+). Der L.Wa. ist in diesem Fall —, der B.Wa. ±. In einem weiteren Fall von Tumor cerebri (26) ist der L.Wa. ++++. Die Ta.R. —, sogar bei blutig gewesenem Liquor. Leider wurde hier keine Wa.-Kontrolle angestellt; aller Wahrscheinlichkeit handelte es sich hier um ein Fehlergebnis, denn klinisch waren keine Zeichen von Lues vorhanden.

Wenden wir uns jetzt der Betrachtung der Luesfälle zu, die ich in Tabelle G zusammengestellt habe. Einzuschalten ist hier, daß es sich dabei immer um klinisch sichere Diagnosen handelte.

In 31 Fällen ergibt sich die Übereinstimmung von Ta.R. und Wa.R. In 6 Fällen war die Ta.R. +, der L.Wa. —, bei sicheren Diagnosen; aber andererseits auch wieder in 5 Fällen war der Wa. schwach + bzw. zweimal ++++, die Ta.R. —. Siehe zum Vergleich noch die besondere Zusammenstellung der in ihren Ergebnissen gleichartig ausgefallenen Fälle in Tabelle H). Jedenfalls zeigt sich, daß in der weit größeren Zahl der Fälle Ta.R. und Wa.R übereinstimmen, d. h., beide negativ sind in den Fällen, in denen das Cerebrospinalsystem noch nicht ergriffen ist, positiv in auch klinisch ausgesprochenen Fällen von Paralyse, Lues cerebri und Tabes. 3 Fälle von diesen 30, in Tab. H, 4 dargestellt, bedürfen noch einer besonderen Erläuterung. In allen ist Blut Wa., L.Wa. und Ta.R. negativ. Ein Fall ist eine latente Lues, während zwei Fälle sicher beginnende Tabes sind, dokumentiert hier durch die Pupillenstarre. In beiden Fällen war durch den Augenspezialisten einwandfrei nachgewiesen, daß keine voraufgegangenen Entzündungen an der Iris zu der Starre geführt hatten. Beide Male war Lichtreaktion negativ; Konvergenzreaktion positiv. Hier handelt es sich sicher um völlig serumnegative metaluische Veränderung. Wie oben schon gesagt, war in 6 Fällen die Ta.R. positiv, meist parallel mit den übrigen Eiweißreaktionen, vor allem auch mit der zuverlässigen Zellzählungsmethode — die Zahl der Zellen war immer erhöht —, dahingegen die Wa.R. —. In

Tabelle H.

1. Blut Wa. ++++; Liq. Wa. ++++ Ta.R. +L

Paralyse	1 Fall
Lues cerebri mit paralytischem Einschlag	2 Fälle
Tabes	3 „
Tabes incipiens	5 „
Lues cerebri	6 „
zusammen	17 Fälle

2. Blut Wa. —; Liquor Wa. ++++ Ta R. + L

Tabes incipiens	2 Fälle
Lues cerebri	1 Fall
zusammen:	3 Fälle

3. Blut Wa. ++++; Liquor Wa. — Ta R. —

Lues latens	7 Fälle
Aortenlues	1 Fall
zusammen	8 Fälle

4. Blut Wa. —; LWa. — Ta R. —

Lues latens	1 Fall
Pupillenstarre	2 Fälle
zusammen	3 Fälle

5. BWa. —; LWa. schwach + Ta.R. —

Tabes	2 Fälle
Lues cerebrospinalis	2[1]
Gastrische Krisen	1 Fall
Lues latens	1 „
zusammen	6 Fälle

[1] In beiden Fällen LWa. ++++

6. BWa. —; LWa. — Ta.R. +

Lues cerebrospinalis	3 Fälle
Lues latens	1 Fall
Luetische Facialis- und Akkusticuslähmung	1 „
Gumma der Schädelschwarte	1 „
zusammen	6 Fälle

5 Fällen war die Wa.R. schwach + bzw. ++++, die Ta.R. —, mit ihr meist die anderen Eiweißreaktionen. Bemerken möchte ich noch, daß auch *Jakobsthal* und *Joel* von Metaluesfällen berichten, in denen die Ta.R. mit den anderen Eiweißreaktionen positiv ausfiel und die Wa.R. negativ war.

Jedenfalls ist der positive Ausfall der Ta.R. in nicht blutigem Liquor als sicher positiv zu bewerten. Der negative Ausfall ist nicht beweisend für nicht doch vorhandene metaluische Erkrankungen.

Wenden wir uns jetzt noch den untersuchten 13 Meningitisfällen zu, so sind die Resultate der Ta.R. alle dabei eindeutig und einwandfrei, ob es sich um Meningokokken- oder tuberkulöse Meningitis handelt. Nebenbei berichten alle Untersucher dasselbe. Gerade dieser Typ hat sich, wenn auch als völlig unspezifischer, in der Bewertung als der sicherste erwiesen. Das ist um so erfreulicher, als es bei der Meningitis nicht noch eine solche andere sichere Probe gibt, wie es die Wa.R. bei der Metalues ist. Ich gebe zur Übersicht auch hier die einzelnen Fälle wieder (Tabelle I).

Stellen wir noch kurz einen Vergleich mit den übrigen Eiweißreaktionen an, so sehen wir aus Tabelle G, daß die Ta.R. der Goldsol- und Mastixreaktion bei der Lues mindestens ebenbürtig, bei der Meningitis aber im allgemeinen überlegen ist, insofern als Goldsol und Mastix in den meisten Fällen atypische Flockungen zeigten, allein angestellt also zur

Tabelle I.

Nr.	Name	Alter Jahre	Klinische Diagnose	Ta.R.	Nonne	Goldsol	Mastix	Zellen in cmm	Pandy
1	H. H.	26	Meningokokken-Meningitis	+Men.	+	+ Men.	+ Men.		++
2	W. E.	10	„	„	+++	+ atyp.	+ atyp.	massenhaft	++
3	T. M. †	3	„	„	(+)	+ Men.	++	630	+
4	J. Sch.†	20	„	„	+++	+ atyp.	+ atyp.	2100	+++
5	B. G.	10	„	„	+++	+ atyp.	+ atyp.	massenhaft	+++
6	C. D.	8	„	„	++		+ atyp.		++
7	E. M.	4	„	„	+++	+ atyp.	+ atyp.	2100	+++
8	P. G.	2	Meningitis tuberculosa	„	++++	+	++	282	++
9	H. B.	4	„	„	+	(+) atyp.	(+) atyp.		—
10	G. P.	3	„	„	—	+	(+)	172	+
11	G. S.	20	„	„	—	—	(+)	293 (Erythrocyten)	+++
12	H. K.	20	„	„	+++	+ Men.	(+)	172	+
13	L. D.	7	Septischer Scharlach mit Ergriffensein der Meningen	„ „	— ++	?	?	1800	++++

Stellung der Diagnose nicht hätten verwertet werden können. Mit der *Nonne*schen Reaktion herrschte bis auf 3 Fälle, rechnen wir die (+) = Fälle als nicht immer klar eindeutig abzulesen, nicht mit, Übereinstimmung. Entschieden zeitigt die Ta.R. bessere Resultate als die *Weichbrodt*sche Reaktion, die zwar bei den geschilderten Fällen meist nicht angestellt ist, aber früher an unserem Hause gemacht wurde. Sie wurde aufgegeben, weil ihre Ergebnisse zu unbestimmt waren.

Als Ergebnis aller dieser Studien dürfte nun wohl folgendes zu sagen sein:

1. Die *Ta.R.* ist *keine spezifische, sondern* lediglich eine *Erfahrungsreaktion.*

2. *Sie ist* den übrigen gebräuchlichen Eiweißreaktionen *gleichwertig* und stellt eine *wesentliche Bereicherung der Liquordiagnostik* dar.

3. Sie liefert im Vergleich mit *Wa.R. wie diese* zahlenmäßig *ebensoviel positive* wie Fehlergebnisse.

4. *Wenn* der Liquor *artefiziell sanguinolent* ist, sind auch *nach sofortigem Zentrifugieren die Ergebnisse* bei *positivem Ausfall der* Reaktion *nicht* zu *gebrauchen.*

5. Sie hat *praktische Bedeutung* und *Wert für jeden, der Lumbalpunktionen macht,* da sie *in* ihrer *Einfachheit* der *Goldsol-* und *Mastixreaktion* weit *überlegen* ist und bedeutend *schneller zu* einem *Resultat* führt (spätestens nach 24 Stunden) *als* die *Wa.R.*, deren Anstellung meistens an besondere Institute und wenige Wochentage gebunden ist.

Literaturverzeichnis.

Abadjieff: Über den diagnostischen Wert einiger neuerer Liquorreaktionen. Med. Klin. **2**, 1577 (1927). — *Arend, R.* u. *N. Meller:* Die diagnostische Bedeutung der Reaktion von *Takata-Ara.* Polska Gaz. lek. **1927**, Nr 19, 349. — *Blum, E.:* Nachprüfung der kolloidchemischen Liquorreaktion von *Takata-Ara* an 200 Fällen. Z. Neur. **110** (1927). — *Grabow, C.:* Über die praktische Verwertbarkeit der Sublimatfuchsinreaktion nach *Takata-Ara.* Z. Neur. **109** (1927). — *Haitsch, Emil:* Über die Verwendbarkeit der *Takata-Ara*schen Liquorreaktion. Psychiatr.-neur. Wschr. **1927**, Nr 3. — *Jakobsthal, E.* u. *M. Joel:* Liquoruntersuchung. Klin. Wschr. **2**, 1896 (1927). — *Kafka:* Die Eiweißrelation des Liquor cerebrospinalis. Z. Neur. **106** (1926). — *Knigge, F.:* Über klinische Erfahrungen mit der Fuchsinsublimatreaktion nach *Takata-Ara.* Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 44. — *Münzer, F. T.:* Über die Liquorreaktion von *Takata Ara.* Z. Neur. **106** (1926). — *Nicole, R.:* Die *Takata-Ara*-Reaktion im Liquor cerebrospinalis. Z. klin. Med. **106**, 192. — *Röhrs, E.* u. *E. Kohl-Egger:* Die *Takata-Ara*-Reaktion. Dtsch. Z. Nervenheilk. **101** (1928). — *Schlack, H.:* Beitrag zur diagnostischen Verwertbarkeit des blutigen Liquors. Münch. med. Wschr. **2**, 1502 (1928). — *Stern, R.* u. *A. Bayer:* Über die Brauchbarkeit der Liquorreaktion von *Takata-Ara.* Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 38. — *Wüllenweber, G.:* Über die Frage der Verwendung des Liquor cerebrospinalis zu diagnostischen Zwecken bei artefiziellen Blutbeimengungen. Klin. Wschr. **2**, 1756 (1924). — Zit. nach *Maki Takata* u. *Kiyoshi Ara:* Über eine neue kolloidchemische Liquorreaktion und ihre praktischen Ergebnisse. Vortrag gehalten in der Sektion des 6. th. Congress of the Far Easteren Association of Tropical Medicin in Tokio 1925. (Die Originalarbeit war nicht aufzufinden.)

Lebenslauf.

Ich wurde am 8. September 1905 in Remscheid als Sohn des Fabrikanten Gotthard Krumm geboren. Mit 6 Jahren kam ich auf die Volksschule, besuchte dieselbe 4 Jahre und trat dann in die Sexta der Städtischen Oberrealschule ein. Von 1915—1924 besuchte ich diese Schule und schloß die Schulbildung mit Ablegung der Reifeprüfung Ostern 1924 ab. Ich bezog dann die Universität Tübingen, um Medizin zu studieren. Ostern 1926 bestand ich dortselbst die ärztliche Vorprüfung. Ich ging dann ein Semester nach Freiburg, ein weiteres nach Marburg und darauf zwei Semester nach Bonn. Ostern 1928 kehrte ich nach Tübingen zu den beiden letzten Semestern zurück. Mitte März 1929 begann ich mit dem medizinischen Staatsexamen und schloß dasselbe im Juni 1929 ab. Nach einigen Ferienwochen trat ich am 15. August 1929 meine erste Praktikantenstelle am Knappschaftskrankenhaus in Essen-Steele an. Der Chefarzt des Hauses, Herr Professor Dr. *Parrisius*, dem ich zu herzlichem Dank verbunden bin, gab mir das vorliegende Thema über die „*Takata-Ara*-Reaktion im Liquor" zur Bearbeitung.